



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

62029595

5-O-MYCAMINOSYL-NARBONOLIDE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

Patent Number: JP62029595

Publication date: 1987-02-07

Inventor(s): FUJIWARA TATSURO; others: 02

Applicant(s): TOYO JOZO CO LTD

Application Number: JP19850169198 19850731

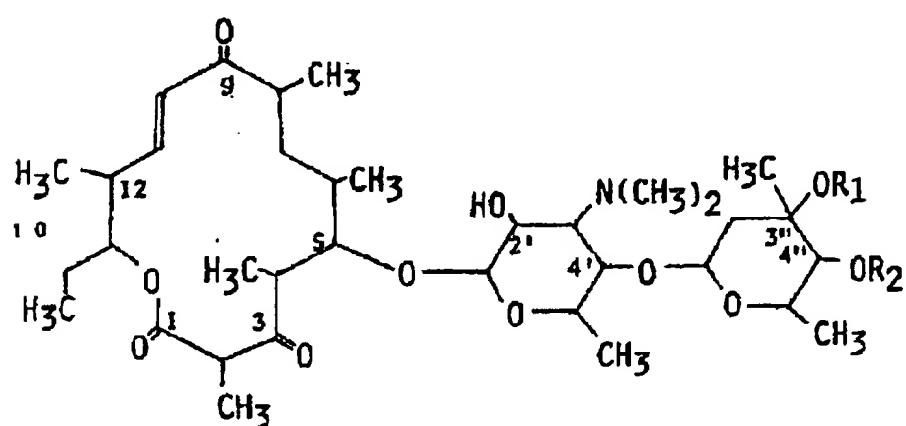
Priority Number(s):

IPC Classification: C07H17/08

EC Classification:

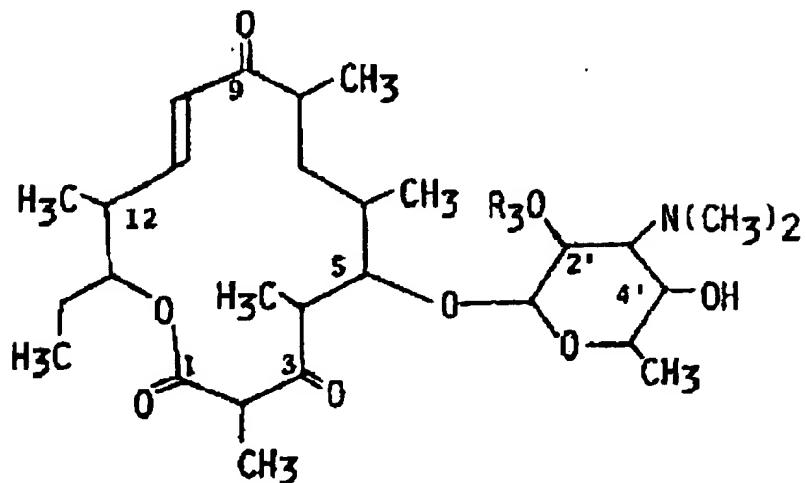
Abstract

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I (R1 is H or methyl; R2 is 2-6C alkanoyl) and its salt.



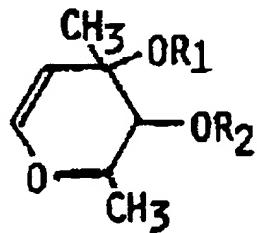
BEST AVAILABLE COPY

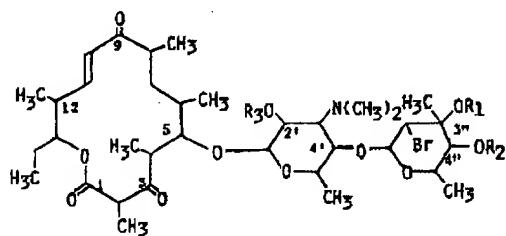
EXAMPLE: 4'-O-(4-Isovalerylmycarosyl)mycaminosyl narbonolide.



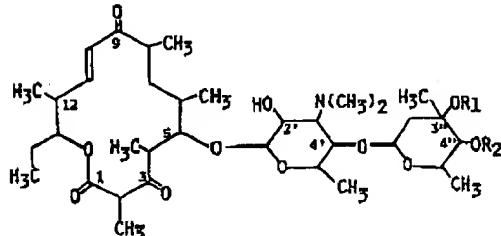
USE: An antibacterial agent.

PREPARATION: A compound shown by the formula II (R3 is OH-protecting group) is reacted with a compound shown by the formula III in an inert organic solvent in the presence of a brominating agent to give a compound shown by the formula IV. Then, this compound is reacted with tributyltin hydride in an inert organic solvent under heating and brominated and the prepared compound is treated in methanol under heating to eliminate the hydroxyl- protecting group at the 2'-position.





(式中、R₁、R₂およびR₃は前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物をメタノール中加熱処理して2位の水酸基の保護基を脱離することを特徴とする式

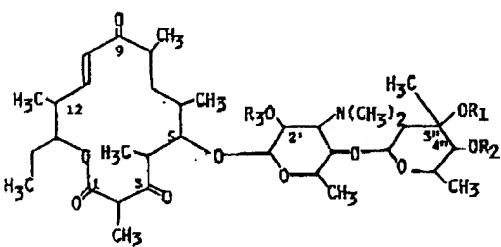


(式中、R₁およびR₂は前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物またはその塩の製造法。

4). 保護基が低級アルカノイル基またはハロゲン化アセチル基である特許請求の範囲第3項記載の製造法。

5). 低級アルカノイル基がアセチル基である特許請求の範囲第4項記載の製造法。

6). グロム化剤がN-ブロモアセトアミド、



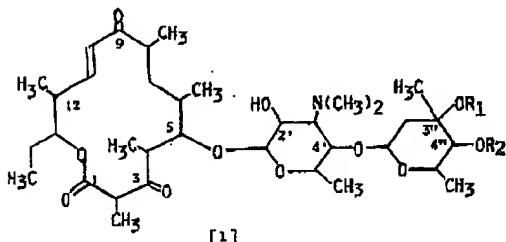
N-ブロモスクレンイミド、N-ブロモフタルイミドまたはN-3-ジブロモセタ、3-ジメチルヒドントインである特許請求の範囲第4項記載の製造法。

7). 脱ブロム化をアゾビスイソブチロニトリルの存在下で行う特許請求の範囲第4項記載の製造法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、抗生素S-0-マイカミノシルタルボノフライド(S-0-Mycaminosyl-narbonellide)の新規誘導体およびその製造法に関する。さらに詳しくは、本発明は、式



(式中、R₁は水素原子またはメチル基、R₂は脱離基2~6個のアルカノイル基を示す)で表わされる化合物またはその塩およびその製造法に関する。

発明の技術

従来、*Streptomyces narbonensis* の培養物からナルボマイシン (narbomycin) が単離されている (Helv. Chim. Acta 38, 935 (1955))。また、16員環マクロライド抗生素アラノマイシン (Alanomycin) 生産株を培養時、アグリコンであるナルボノフライド (narbonellide) を添加することによるサルベージ合成により、S-0-マイカミノシルタルボノフライドが生成されることが報告されている (J. Antibiot. 39, 1203~1208 (1976))。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、ナルボマイシンおよびS-0-マイカミノシルタルボノフライドは、必ずしも満足いく抗菌活性を示さず、有用性の点で問題があつた。

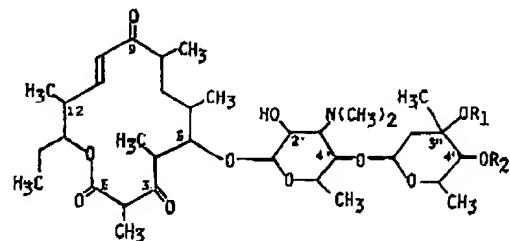
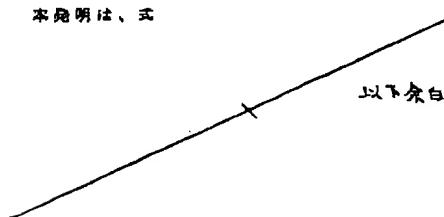
そこで、本発明者は斯かる欠点を克服せんと

図々の説明を合成し、その生物活性について検討した。

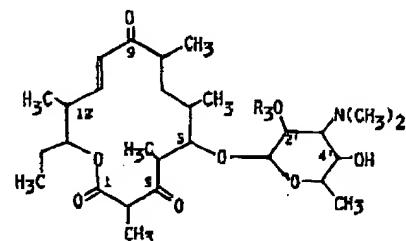
問題点を解決するための手段

その結果、後記で表わされる $S-O-\alpha$ -イカミノシルナルボノラlide衍生物〔1〕は、 $S-O-\alpha$ -イカミノシルナルボノラlideの β' 位に $4-O-\alpha$ -シル- α -イカロシルまたは $4-O-\beta$ -シル- α -タブダイノシル基を有する点に構造上の特徴を有する新規衍生物であり、 β -内酰環マクロライド系抗生素であるにもかかわらず、 β 、 β -内酰環を含むマクロライド四性環に対し強い抗菌力を示し、医薬として有用な抗生素であることを見い出した。

本発明は、式



(式中、 R_1 は水素原子またはメチル基、 R_2 は炭素数2～6個のアルカノイル基を示す)で表わされる化合物またはその塩である。また本発明は、式

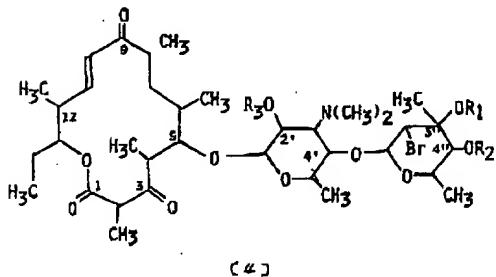


(式中、 R_1 は水酸基の保護基を示す)で表わされ

る化合物と式

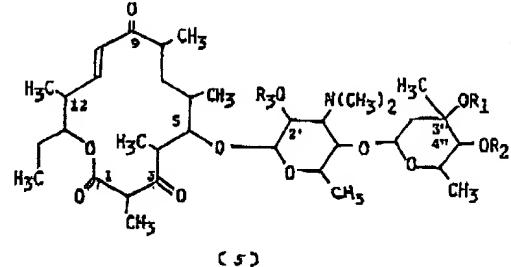


(式中、 R_1 は水素原子またはメチル基、 R_2 は炭素数2～6個のアルカノイル基を示す)で表わされる化合物を不活性有機溶媒中フロム化剤の存在下で反応させて、式



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物を得、該化合物〔4〕を不活性有機溶媒中加熱下トリプチルチルナイト

アリドと反応させて脱プロム化し、得られた式



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物をメタノール中加熱処理して β' 位の水酸基の保護基を脱離することを特徴とする化合物〔1〕またはその塩の製造法である。

本発明で使用される化合物〔2〕は、 $S-O-\alpha$ -イカミノシルナルボノラlide〔J. Antibiotics. 29, 1203～1208 (1976)、特願昭60-24232号〕をその β' 位の水酸基を適当な保護基で保護することにより得られる。

上記の水酸基の保護基としては、アセチル、ブ

特開明 62-29595 (4)

ロビオニル、グチリルなどの低級アルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルなどのヘロゲン化アセチル基などが挙げられるが、特にアセチル基が好ましい。

上記アセチル基の導入は、上記5～0～マイカミノシルナルボノワイドに不活性有機溶媒中無水酢酸を反応させることにより行なわれる。不活性有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトン、アセトニトリルなどを挙げられるが、特にアセトニトリルが好ましい。反応温度は、室温以下、殊に0℃付近が適当である。反応過程は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などにより追跡し、反応物から、カラムクロマトグラフィーなどにより、該化合物(2)を得ればよい。

また本発明において使用される化合物(3)は、特開昭53-011088、特開昭53-011089の記載より、アシルマイカロースを有するマクロライド抗生素質、例えばロイコマイシン、

並用い、プロム化剤は、化合物(3)に対して化学量論的な対応量が使用される。

この反応は通常不活性有機溶媒中で行なわれる。好適な溶媒としては、たとえば無水アセトニトリル、無水ベンゼン、無水エチアルコールと無水ジメチルスルホキシドなどであり、これらの溶媒は単独あるいは混合して用いられる。

反応温度は室温以下、殊に0℃～20℃が適当である。

反応時間は使用する溶媒やプロム化剤の種類に応じて調整されるが、10分乃至45時間である。

反応生成物(4)を反応混合物から単離・精製するには、溶媒による抽出、カラムクロマトグラフィーなど通常の操作が用いられる。

このようにして得られた化合物(4)を不活性有機溶媒中加熱下トリプチルテンハイドライドと反応させて脱プロム化して化合物(5)を得るのであるが、

この反応において、反応溶媒は、通常の不活性溶媒が用いられ、反応成分の使用割合は、化合物

ジオサマイシン又は、クラディノースを有するマクロライド抗生素質、例えばエリスロマイシンを酸加水分解することにより、アシルマイカロース又はアシルクラディノースを得、これらの化合物を常法により、脱水反応することにより、アシルマイカロール又はアシルクラディナールを得ることができる。又、他のグリカルール類は、常法[W. Roth, W. Pigman, Method. Carbohydr. Chem., 2405 (1963)]によりグルコース、フムノース、3-アミノグルコース等の等により製造される。

化合物(2)の4'位へのグリコシド化は、化合物(2)と化合物(3)を不活性溶媒中プロム化剤の存在下で反応させることにより行なわれる。

ここで用いられるプロム化剤としてはたとえば1,3-ジプロモセチルジメチルヒドントイン、N-プロムサタシンイミド、N-プロムフタルイミド、N-プロムアセトアミド等である。

反応成分の使用割合は、化合物(2)に対して化合物(3)は1～4当量用い、通常はほぼ1当

(4)に対してトリプチルテンハイドライド(カーブス、SnK)は1～2当量用い、通常は1～1.5当量用い、通常反応溶媒としてアソビスイソブチロニトリルが用いられ、化合物(4)に対して、0.1～0.5当量用いられる。

反応温度は、通常0℃乃至20℃が適当である。

このようにして得られた化合物(5)は、通常の单離・精製法に従つて単離精製することができる。

次に、化合物(5)の2'位の水酸基の保護基を脱離化するのであるが、この脱離化はメタノール溶媒中加熱することにより行なわれる。

反応温度は、通常45℃乃至65℃が適当である。

本発明の化合物(1)は、所要により塩に導くことができる。好適な塩としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、カハク酸、リソゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸との塩が包含される。その他の非酸性塩も包含される。

特開昭62-20595 (5)

発明の効果

本発明の実施例に記載の目的化合物(1)の保生
物生育歟少阻止濃度(MIC)を測定した結果は
第1表の通りである。

第 一 表 M I C ($\mu g/m^3$)

被検菌 其 標	本品 化合物 (実験例1)	対 照	
		L/E-110	エリスロ マイシン
Staph. aureus ATCC 6538P	3.1	3.1	0.1
Staph. aureus O/16	1.6	3.1	>100
Staph. aureus O/27	1.25	>100	>100
Strept. pyogenes 1022	6.3	>100	>100
Micrococcus flavus ATCC 10240	0.2	1.6	0.2
Corynebact. diphtheriae	0.1	0.4	≤0.05

離した。水槽をクロロホルム50gで3回抽出し、この抽出液と前の有機層を合せて飽和食塩水で洗浄した。次いでフットマン IPS 漢紙を通して乾燥した後、減圧濃縮した。残液をシリカゲル（メルク社製、Art 7734）カラムにチャージし、ヘキサン-アセトン（10:1）、ヘキサン-アセトン（8:1）、ヘキサン-アセトン（5:1）およびクロロホルム-メタノール（9:1）の順で溶出して、2', 4'-ジ-ヨーローパセチルマイカミノシルカルボノライドおよび4'-O-アセチルマイカミノシルカルボノライドを多く含む区分A、2'-O-アセチルマイカミノシルカルボノライドを多く含む区分Bおよび原料を含む区分Cを得た。

区分Aはメタノールノロ倍量に溶かし、55℃で一夜振搾した後、減圧濃縮し、5-0-マイカミンジカルボノワイドとして回収した。

上記反応操作を2回繰り返して目的の β -O-アセチルマイカミノレルナルボノファイド／／ β -D-グルコサミン（收率24.3%）を得た。

密 考 例 2

ノワイド（塗膜原剤）臨床で多く利用されているエリスロマイシン等のノゲン環マクロライドは、耐性酵素を起しやすく近年、耐性菌の増加がみられ、本発明の化合物は、ノゲン環マクロライド耐性菌のみならず、ノムラ環マクロライドを含む全マクロライド耐性菌に対しても強い抗菌活性を有し、臨床で優れた感染治療効果の期待される抗菌剤である。

天施劍

次に、参考例および実例を挙げて本発明の特徴を具体的に説明する。

索引 /

13-0-アセチル マイカミノシリナルボノ
ライド
13-0-マイカミノシリナルボノライド 4.04
2.9 (8.64M) をアセトニトリル 5.0 mL に溶か
し、これに水浴下無水酢酸 0.5 g (1.05 当量
) を加え、40 分間攪拌した。反応液にクロロホ
ルム 1.00 mL を加え、次いでフタアンセニア水で
水反応の無水酢酸を中和処理した後、有機層を分

4-0-インペリル・アイカラール

ジコサマイシン 50.0% (60.5 mM) を 0.5 N 塩酸 50.0 mL に溶かし、室温で、より時間操作した後、クロロホルムで 3 回抽出した。食塩水で抽出液を洗浄洗浄し、ワットマレ IPS 脱脂を通過して脱脂した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:メルク社製 AIC ウク 34, 500 g) にてベンゼン:アセトニン:1:1 を展開溶媒として溶出し、粗製の 4-0-イソバシリルマイカロースを淡黄色油状物質として 16.8 g を得た。

この化合物を 5.7 g (22.6 mM) をアセトニトリル 25.0 mL に溶かし、氷冷下、トリエチルアミン 0.146 g (3当量)、トリクロロメチルアセト酸 2.9 g (1.5当量) を加えて、 N_2 気流中で 1 時間攪拌した。生成物を氷水-酢酸エチル中に加え、有機層を分離した。

水層を酢酸エチルで2回抽出し、この抽出液と前記有機層と合わせ、過和食塩水で洗浄した。ワツトマン I P S 滤紙を通過して乾燥した後、減圧濃縮

した。銀板をシリカゲル（メルク社製-Art 4234, 250g）カラムクロマトイグラフイーにより精製して褐色油状の4-0-1ソバレリルマイカブール（228g/（33%を収率）を得た。

寒流图

4-0- (4-イソバレリルマイカロジル)
マイカミノシルナルボノライド
参考例1で得たヨ-ロ-式アセチル-マイカミノ
シルナルボノライド3.65 g (0.64ミリル)
と参考例2で得た4-0-イソバレリルマイカロ
-ルボスフロ (4当量) を乾燥アセトニトリル-
ベンゼン (1:1) 混液浴中にとかし、アルブン
ガニ露風乾下-20°Cで恒速しながら、1.3-
プロセス-5-ジメチルヒドントイン3.6.5 g (1
.2倍セル) をアセトニトリル-ベンゼン (1:1
:1) 中に溶解した溶液を加えてそのまま-20°Cで
5時間恒速した。徐々に室温にもどした後、減
圧濾過した。残渣をベンゼンにとかし、アンモニ
ア水 (1回)、水 (2回) 及び熱和食塩水 (1回)
の順で洗浄し、ワットマン1 PS 濾紙に通して

- 4"), 5.30 (/ H, H = 1"), 6.0 (d, / H, H = 10), 6.65 (dd, / H, H = 11)

反応生成物 $2'-0-\text{アセチル}-4'-0-\text{L}_2-$
 プロセーラーイソパレリル) マイカロシル-4'-
 カミノジルナルボノワイドクダヨヨウ (8.54 mmol)
 をベンゼンノ 5mL に溶かし、 2mL ピルアルゴンガス
 霧団気下、 60°C に加熱し、 3mL ³氷上
 チロニトリル、トリ- N -ブチル水素化スズ ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$) 3.548 ($1/5$ 当量) をベンゼンノ 5mL
 に溶かして添加し、 1.5 時間搅拌した。反応液を
 放冷後、シリカゲル (メルク社製: Art 7734)
 7.9 を充填したカラムを用い、ベンゼン-アセト
 ノ (30:1) を展開溶媒として \varnothing フムクロマト
 グラフィーを行い、虫型の $2'-0-\text{アセチル}-4'-$
 $0-\text{L}_2-$ (4-0-イソパレリルマイカロシル) マ
 イカミノジルナルボノワイドクダヨヨウ (7.8 / %
 收率) を得た。

これをメタノールに溶かし、55℃で1晩65℃で65時間攪拌し、減圧蒸留し、残渣をシリカゲル（メルク製、Art 9385）69を充填

乾燥した後、減圧過絶した。残渣をシリカゲル（メルク社製、Art. 74734, 25g）カラムにチャージし、ヘキサン、ヘキサン-アセトン（10:1）ヘキサン-アセトン（5:1）およびヘキサン-アセトン（2:1）の順で溶出して、粗製の反応生成物 $2'-O-Acetyl-4'-O-(2'-Acyloxy-4'-isopropenylmethylidene)camphor$ （マイカニノシルナルボノライド）が9.5mgを得た。これをシリカゲル（メルク社製、Art. 7385）10gを充填したカラムを用い、ベンゼン-アセトン（30:1）を展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーを行い精製物7.43mg（1.33%収率）を得た。

NMR (60 MHz, CDCl₃, TM8 規準) δ
ppm: 20.3 (s, 3H, 2'-O₆-CH₃)、
24.2 (s, 6H, -N(C₂H₅)₂)、3.85 (q,
1H, H-2')、4.00 (s, 1H, H-2")、
4.30 (br, 1H, H-5)、4.52 (d, 1H,
H-1')、5.15 (dd, 1H, H-2')、5.1
附近 (1H, H-1")、5.20 (d, 1H, H-

したタクムを用い、ベンゼンーアセトン(20:1)を展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーを行い、 $R_f = 0.1$ (4-2-2-ソバレリルマイカロール) より薄ノルナルボノフライドヨロウ(出発原料からよどみ取率)を得た。

1) δ ppm: 2.52 (s, 6 H, $-\text{N}-(\text{CH}_3)_2-$), 3.83 (q, 1 H, H-2), 4.23 (br., / H, H-5), 4.35 (d, / H, H-1', $J=7.6$ Hz), 4.55 (br. / H, H-5'), 4.64 (d, / H, H-4' $J=10.0$ Hz), 4.95 (1 H, H-13), 5.09 (br., d, / H, H-1" $J=12.2$ Hz), 6.04 (d, / H, H-10), 6.66 (dd, / H, H-11).

MS (C I) , 7.54 (MH⁺) , 728, 7
10, 670, 391, 229

神許出題人

東華醫學院試驗室

手続補正書
昭和61年4月23日
特許庁長官 审査部 部長
1. 事件の表示 適
昭和60年特許第169198号
2. 明細書の名称
3-0-マイカミノシル-ナルボノファイド
説明書およびその製法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 神奈川県田方郡大仁町三福6-3-2番地
の
名称 車洋製薬株式会社
代表者 高田哲夫
4. 補正命令の日付
自 無
5. 補正の対象
明細書の説明の詳細な説明の欄
6. 補正の内容
明細書第7頁第10行の


「14. 16異様」を
「14異様」と訂正する。
明細書第14頁第5行～第19行の第1段を下
記の通り訂正する。

試験菌	第 / 表 M I C (μ g/ml)	
	被験薬	本品明 化合物 (実施例1) (エタノール)
Staph. aureus ATCC 6538P	1.56	0.1
* Staph. aureus MB259 C36	3.13	>100
* Staph. aureus O/16	6.25	>100
* Staph. aureus O/26	1.25	>100
Strept. pyogenes N.Y.5	0.2	≤0.05
Micrococcus flavus ATCC 10240	0.2	0.2
Corynebact. diphtheriae RW8	0.1	≤0.05

* 14異様マクロファイド耐性菌

明細書第14頁第5行～同第15頁第1行の
「レノダ-110: 3-0-マイカミノシルナル
ボノファイド(出発原料)」を削除する。

明細書第15頁第5～6行の

「のみならず、16異様マクロファイドを含む全マ
クロファイド耐性菌」を削除する。
明細書同頁第6行
「比較しても」を
「に対しても」と訂正する。
明細書第14頁第5行の
「トリーニーブチル」を
「トリニヨーブチル」と訂正する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.